UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE PARIS — LARIBOISIERE — SAINT-LOUIS

Année 1976 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Richard ABOULKER

Né le 15 février 1948 à Alger (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

PHENOMENES CYCLIQUES PATHOLOGIQUES ET DYSGLOBULINEMIES

Président de Thèse : Monsieur G. DUHAMEL (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI
1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548104_0016

UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE PARIS — LARIBOISIERE — SAINT-LOUIS

Année 1976 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Richard ABOULKER

Né le 15 février 1948 à Alger (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

PHENOMENES CYCLIQUES PATHOLOGIQUES ET DYSGLOBULINEMIES

Président de Thèse : Monsieur G. DUHAMEL (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI
1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Doyens Honoraires : Professeurs J. bernard - Professeur J.J, BERNIER

Professeurs Honoraires : M. AUBRY - C. LAUNAY - R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

Professeurs

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-entérologie
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé
C. DUFOURMENTEL	Professeur

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. Sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. Sans chaire
H. SLAMA CHALOUM	Prof. Agrégé
K. GOURGON	Prof. Agrege
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale et Toxicologie
M.L. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. Sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

D. PEPIN Prof. sans chaire

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS Prof. Agrégé

Pediatrie

H. LESTRADET Prof. sans chaire
D. LABRUNE Prof. Agrégé

Gynécologie - Obstétrique

P. MORIN Professeur
P. ENGELMANN Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX Prof. de Clinique d'OtoRhino-Laryngologie
G. FREYSS Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE Prof. agrégé

Histologie

J. LAVEDAN Prof. sans chaire
M. MAILLET Prof. Agrégé
C. BOUTON Chargé de cours

J. ROUJEAU Professeur
M. CHELLOUL Prof. agrégé

Bactériologie

Y. PEROL Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J. F. MONTAGNE Prof. Agrégé
E. ECHTER Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVALJEANTET Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE Prof. Agrégé
R, DJINDJIAN Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT Professeur

Biophysique

A. DJOURNO Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD Prof. sans chaire
H. MAMO Prof. agrégé

Biochimie

M. BOURRILLON Professeur
P. TIOLLAIS Prof. agrégé
Y. GOUSSAULT Chargé de cours

Anatomie

J.P.LASSAU Prof Agrégé

Psychologie

L. MOOR Chargé de cours

MEDECINS CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédédic - BARDIAUX Maurice - BENAD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELTACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véré - M.M. MAZZA R. - MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P, PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - M.M. RONCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW VERGNON M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève

Je dédie cette thèse

A Monsieur le Professeur G. DUHAMEL

Professeur au CHU St-Antoine

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude

A Monsieur le Docteur NAJMAN

Professeur agrégé au CHU St-Antoine

Qui a bien voulu se pencher sur notre thèse

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respectueuse reconnaissance

A tous nos juges

Hommages respectueux

A tous nos maîtres des hôpitaux et de la
Faculté de Médecine LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

A la mémoire de mon Grand père
S. TABET

A mes grands-parents : in memoriam

A ma femme Mme le Docteur Marie-Thérèse ABOULKER

A mon fils Thibaut

A mes parents : Mr le Docteur et Madame ABOULKER

A ma grand mère : Madame S. TABET

A mes soeurs, à mon frère

A mes beaux parents : Mr et Mme René BAILLY

A mes beaux-frères et belles-soeurs

A Monsieur le Docteur Pierre PASQUIER

Médecin de l'Hôpital de la Croix Saint-Simon

Qui après nous avoir enseigné la médecine,
nous a inspiré le sujet de cette thèse,
et nous a grandement aidé dans ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici, avec nos
remerciements, notre profonde reconnais-
sance.

PHENOMENES CYCLIQUES PATHOLOGIQUES

ET DYSGLOBULINEMIES

-:-

INTRODUCTION

Il nous a été donné de voir dans le service de médecine de l'hôpital de la Croix St Simon, une malade qui présentait des troubles fonctionnels divers; ce syndrome curieux fait essentiellement de troubles digestifs, de fièvre, d'arthralgies et surtout de céphalées et d'infection conjonctivale évoluant par poussées cycliques, séparées par des phases d'accalmie totale. Ces troubles variés et - a priori - sans rapport les uns avec les autres cédaient spontanément sous un traitement symptomatique et réapparaissaient au bout d'un laps de temps plus ou moins long.

Ces phénomènes, débutaient par des troubles digestifs banaux à type de nausées, vomissements ... Des arthralgies localisées mais de topographie différente à chaque épisode, et de troubles occulaires à type de conjonctivite.

Parmi les examens complémentaires, la VS était supérieure à 100 et l'immunoélectrophorèse nous révélait la présence d'un arc paraprotéinique antigénique G de mobilité un peu rapide et une diminution des gammaglobulines G normales.

Des observations voisines ont été décrites sous des terminologies très diverses dans la littérature anglo saxonne et en France par le Pr Larcan.

Après avoir étudié les principaux signes tant cliniques que biologiques de notre patiente, nous rapprocherons de ce cas les observations trouvées dans la littérature.

Enfin nous envisagerons la pathogénie de ce syndrome.

CHAPITRE I

OBSERVATION PERSONNELLE

Madame B. Simone, 57 ans, consulte en Mai 1969 pour une "crise de foie". Elle se plaint de vomissements, d'une diarrhée et d'une pesanteur dans l'hypochondre D et dans la fosse lombaire D. Secondairement sont apparues des arthralgies diffuses.

Depuis le 15 Avril Mme B... se plaignait de céphalées "en casque".

Enfin depuis la fin Avril étaient apparus une conjonctivite et un prurit généralisé. Parallèlement à ces signes, on notait une fébricule à 38°-38°5.

Dans ses antécédents on pouvait noter :

1) au point de vue cardio-pulmonaire :

- un "accident" pulmonaire à l'âge de 10 ans non traité,
- une bronchite chronique,
- quelques varices,
- des douleurs précordiales non caractéristiques n'évocant pas une coronarite.

2) au point de vue digestif :

- une constipation ancienne mais aucun des épisodes récents de diarrhée précédant les crises rhumatismales.

3) au point de vue allergique :

- Apparition il y a 1 mois d'un erythème généralisé accompagné d'un prurit maximum à l'aine et d'autre part Mme B... se plaignait d'un eczema localisé aux paumes des mains lors des crises rhumatismales.

4) au point de vue néphrologique :

- Des brûlures à la miction étaient apparues en même temps que le prurit.

5) au point de vue rhumatologie :

- Après la ménopause survenue à 42 ans, Mme B... eut à souffrir d'une crise rhumatismale aiguë touchant toutes les articulations qui présentaient des phénomènes inflammatoires.

- Des céphalées et une conjonctivite accompagnaient déjà ces arthralgies.

Ces troubles durèrent pendant les 4 mois post-ménopausiques.

En résumé :

Deux crises rhumatismales distinctes en 1954 et 1958 mais semblables par leurs caractères cliniques, d'une durée de 2 semaines chacune traitées aux salicylates.

De 1953-1958 : traitement continu cortisonique, avec des résultats satisfaisants aussi bien dans la durée de la crise que de son intensité.

En 1958 : L'arrêt des corticoïdes fut compensé par l'administration de sels d'or. Une injection dans la fesse provoqua un abcès et au cours d'une hospitalisation chez M.LELIEVRE le diagnostic de F.L.R. fut porté, mais aucun traitement ne fut proposé.

De 1958-1959 : Persistance des crises, dont la fréquence ce pendant avait diminué. Un traitement symptomatique au SALGYDAL était alors entrepris.

6) Autres antécédents :

- Appendisectomie en 1945.
- Séjour de 2 mois à Abidjan vers 1962.

A l'entrée dans le service le 16 Mai 1969, la malade ne se plaignait pas de douleurs articulaires, par contre elle souffrait de céphalées. Ces douleurs étaient bilatérales, couvrant toute la boîte crânienne. A Priori on ne trouvait ni torticolis, ni arthrite cervicale.

Les douleurs s'estompèrent à la prise de 2 capsules de Profénid après 1 ou 2 heures, cette accalmie durant à peu près 6 heures.

Bien qu'il n'y ait pas eu de signes méningés à l'examen, une PL est pratiquée. Les résultats revinrent normaux.

L'évolution de la maladie se fait vers l'amélioration. La malade prenant alors 4 prises de l'anti inflammatoire. Aucune intolérance digestive ou autres ne viennent troubler la bonne marche du traitement.

Les douleurs disparurent et la conjonctivite devint de plus en plus faible.

La malade sortit en bonne forme.

Trois mois plus tard (27-VIII-1969)

La malade revenant à la consultation du Dr Pasquier Il y avait récidive qui était marquée par :

- une anorexie, des nausées,
- des céphalées calmées par l'aspirine
- une température à 37°5-38°5
- des douleurs articulaires
- une conjonctivite
- un prurit scapulaire et axillaire

Les examens complémentaires sont négatifs à l'exception d'une ↗ des γ, et d'une VS à 125

Après sa sortie du service le 31 Mai 1969, l'état général de la patiente était bon, ses douleurs articulaires avaient disparu. Elle était alors sous Transcycline et Indocid.

Le 1er Août :

Des maux de gorge inaugurent ce nouvel épisode, bientôt complété par des nausées, des vomissements de bile. Puis apparurent des douleurs aux mains avec des irradiations aux poignets, aux coudes, à la nuque, aux épaules, aux genoux, aux chevilles.

Tous ces signes sont accompagnés d'un état fébrile (39°-39°5) avec frissons, claquement de dents durant 24 heures.

La fièvre et les frissons diminuent progressivement; quant aux douleurs elles persistent encore 48 heures. A ce moment apparaissent des douleurs occulaires ainsi que des céphalées à prédominance frontale.

Au point de vue état général, on note un amaigrissement modéré (1,5 Kg en 1 mois).

En outre apparaissent des douleurs débutant à la fesse et irradiant vers la partie postérieure de la cuisse et la jambe jusqu'au tendon d'Achille.

Cette douleur, bien que prédominant à gauche, est bilatérale, elle s'accentue en position assise ou allongée, par contre elle reste inchangée à la toux et à la défécation.

L'examen clinique est pauvre :

- On note toutefois une douleur à la palpation de la base du poumon gauche.

- les réflexes, les pouls périphériques sont normaux.

Le 10 septembre :

Les examens pulmonaire, du bassin, sacro iliaques = normaux.

Dans le bilan hépatique on note cependant :

- Albumine = 29 g/l
  Globuline = 57 g/l $\frac{A}{G} = 0,50$
- Electrophorèse des protides = pic en bande étroite à 40
- Absence de trichomonas,
- Développement de Candida dans les sécrétions vaginales

Le 16 Septembre 69 :

Les céphalées sont fortement diminuées sous Profénid 14. La conjonctivite a également disparu, mais par contre persistent :

- des douleurs dans le territoire sciatique , de façon bilatérale, mais aucune prédominance à gauche.

- des crampes, fourmillements, décharges électriques en position allongée ou assise, par contre ces symptômes disparaissent lorsque Mme B... se trouve debout ou marche en particulier sur un sol froid.

Mais ce dont se plaint surtout Mme B... c'est d'un prutit vulvaire péri anal et sous l'aisselle, intense, qui la réveillait durant la nuit.

Enfin une sensation d'étouffement l'empêchait de reprendre complètement sa respiration qui semble plus en rapport avec une angoisse qu'avec un trouble organique.

Une P.S. pratiquée le 22 Septembre 69 se révèle normale, en particulier par l'absence de plasmocytose.

Le 21 Septembre 69 :

Apparition d'une nouvelle poussée de la maladie avec des douleurs diffuses surtout dans les mains, et des nausées et de la fièvre. Mme B... reconnaît alors les symptômes d'une nouvelle poussée bien qu'il n'y ait ni céphalée ni conjonctivite; il est vrai que ces symptômes n'apparurent que tardivement lors des précédents épisodes.

Le 25 Septembre 69 :

La température est alors de 38°, accompagnée de sueurs nocturnes. Quant aux autres symptômes, ils diminuent d'intensité jusqu'à disparaître.

Entre 1969 et 1972 :

La malade se plaint d'avoir eu 2 crises par an. Durant les crises elle perdait 2 à 3 kg, mais cela semble en rapport avec l'anorexie qui accompagne la crise, car elle les reprenait sitôt l'épisode passé.

Le 11 Janvier 1972 :

La malade consulte pour douleurs rhumatismales qui apparaissent tous les 5-6 mois, durent 2 à 3 semaines. Les signes accompagnateurs sont réduits à la plus simple expression,

à savoir des céphalées très importantes et des douleurs dans les yeux.

La VS est alors à 124 à la 1ère heure.

Le 27 Septembre 1972 :

L'examen ne montre pas une véritable conjonctivite, et il n'y a pas de diarrhée. Quant aux douleurs, elles sont diffuses, sans topographie articulaire et seul le repos les atténue.

La VS : 120 à la 1ère heure.

Le 25 Octobre 1972 :

Réapparition de la fièvre, celle-ci oscille entre 37°5 et 38°5 et s'accompagne de céphalées tenaces, de douleurs occulaires et de frissons.

L'examen clinique reste N.

En Décembre 1972 :

La malade se plaint de nausées, d'anorexie, d'asthénie, et surtout d'ictère avec des urines foncées et des slles "mastic". Elle aurait été en contact avec une personne ayant eu récemment une hépatite virale.

Mme B... était traitée alors au Cortancyl.

Lors d'une cholecystographie, Mme B... se plaint d'une diarrhée importante, d'une tachycardie, la TA était à ce moment à 7 de maxima, d'une langue sèche et enfin d'une P.C.

On aurait alors diagnostiqué une allergie à l'iode.

Le 15 Mars 1973 :

Mme B... est hospitalisée dans le service du Professeur André à St Antoine pour hépatite à

- On ne retrouve pas de Cryoglobuline ni de protéinurie de Bence Jones.

Une nouvelle cholecystographie est très mal supportée avec chute TA et fièvre.

De Mars à Juin 1973 :

Episodes de céphalées, douleurs articulaires, fièvres, qui durent 48 heures, avec cependant absence de conjonctivite.

De Juin à Octobre 1973 : Rien

En Octobre 1973 : une crise.

Le 19 Décembre 1973 :

- Crises fébriles avec parfois hypo TA
- Sur le plan hématologique: RAS

Un traitement à l'Endoxan est alors entrepris.

Le 24 Juillet 1974 :

Mme B... vient consulter pour douleurs anales. Elle se plaint de ces douleurs depuis 6 mois, à prédominance nocturne, de durée brève, sans rapport avec les selles; cependant on ne notait ni rectorragies, ni écoulement. La malade se plaignait d'une constipation.

au T.R. : on ne notait pas de fusée endo-rectale,

à la rectoscopie: gros bourrelet hémoroïdaire.

En conclusion le proctologue pense qu'il s'agit de l'évolution d'une fistule.

D'autre part Mme B... se plaint d'hémorragie après les rapports et d'un prurit vulvaire.

Un examen cytologique du vagin, de l'exo et de l'endo col conclue à une atteinte non inflammatoire bénigne, de classe 1, avec persistance d'une assez forte acidophilie et une absence d'atrophie.

Le 7 Août 1974 :

Elle se plaint d'une nouvelle crise avec θ 38°5, des nausées, vomissements, céphalées et surtout douleurs diffuses sans topographie particulière.

Par contre, aucune atteinte occulaire n'est à déplorer.

Sous aspirine et cortancyl, la crise dure 2 jours.

La V.S. = 82/98 NFS = 3.400.000 GR

Le 22 Octobre 1974 :

Une biopsie osseuse est pratiquée.

Aucune destruction de la moelle par un processus prolifératif. La biopsie montrant quelques plasmocytes infiltrant la moelle.

Pendant ce temps (29.X.74) on faisait un examen de l'hémostase :

- le temps de thrombine à 34' était nettement allongé, le témoin = 22',

- les produits de dégradation du fibrinogène étaient à 1600 ms/ml alors que la N $\leqslant$ 10
- le temps de céphaline active à 35 était N.

En conclusion (Centre de transfusion sanguine)

La protéine myelomateuse à action inhibitrice sur la polymérisation des monomères de la fibrine, d'où allongement du temps de thrombine

VS = $^{126}/_{131}$ TP = 70

31 Octobre 1974 :

On note à l'immunoélectrophorèse une ↘ sérum albumine ↘ IgA, IgG, IGM.

Mais il existe des IgG globulines monoclonales à mobilité électrophorétique analogue à celle des β_2 globulines les plus lentes.

Les autres fractions protéiques révélées par les sont sensiblement N.

Il y a donc des IgG globulines monoclonales.

Nous venons donc de voir l'exposé des signes cliniques dont souffre Mme B...; nous en étudierons tous les détails dans un second chapitre. Quant aux examens complémentaires - en particulier VS d'immunoélectrophorèse - leur étude détaillée et surtout leur évolution formeront la 2ème partie de ce second chapitre consacré à l'étude de ce syndrome.

CHAPITRE II

ETUDE DU SYNDROME

A) AU POINT DE VUE CLINIQUE

1) Les Arthralgies

Elles ont été les premiers symptômes de la maladie.

. date d'apparition

Elles sont toujours annonciatrices de la crise et semblent disparaître avec les autres signes accompagnateurs.

. localisation

Elles frappent presque toutes les articulations des membres, mains, poignets, coudes, épaules, genoux, chevilles.

. caractère de la douleur

Elle est aiguë, fixe, persistante, non calmée par le repos, accompagnée de rougeur et d'oedème.

. formes particulières

en Août 1969 : Douleur débutant dans la fesse, irradiant vers la partie postérieure de la cuisse et de la jambe jusqu'au tendon d'Achille. Cette douleur n'est ni exagérée par la toux, ni par la défécation; par contre elle s'accentue en position assise ou allongée. Bien que prédominant à gauche, elle reste bilatérale.

A l'examen, les réflexes des membres inférieurs sont normaux et on perçoit tous les pouls périphériques.

en Septembre : Les douleurs persistent, mais il apparaît alors des crampes, des fourmillements, des décharges électriques en position assise ou allongée qui diminuent à la marche ou même à la station debout sur un sol froid.

- Examens complémentaires spécifiques pratiqués

le 3.IX.69	latex	⊖ au 1/20	⊖ au 1/20	le 30.X.72
	Waaler-Rose	⊕ 1/64	⊖ au 1/8	
		⊖ 1/28		
	Cellules LE	⊖	⊖	

- Traitement et évolution :

Lors de la 1ère crise en 1954 Mme B... eut des polyglates, puis de 1954 à 1957 des corticoïdes.

A cette date un rhumatologue arrêta le traitement hormonal qu'il remplaça par des sels d'or qui semblaient efficaces.

Malheureusement une piqûre mal faite provoqua un abcès de la fesse.

Lors de son hospitalisation à Tenon, on porta chez le Pr.LELIEVRE le diagnostic de F.L. Riterà cause de la conjontivite associée, et à cette époque aucun traitement n'était proposé pour le F.L.R. M. B... sortit donc de Tenon avec comme traitement SALGYDAL et ASPIRINE.

Le 16 Mai 1969 :

Sous Profénid, les douleurs s'estompent.

En Septembre 1969 :

Un traitement à la Transcycline et à l'indométhacine semble lui réussir.

En 1974 : traitement au cortancyl + aspirine améliore les souffrances.

Janvier 1975 : association cortancyl 10 g à l'endoxan (2 à 4 semaines)

2) La fièvre

Elle est constante lors de chaque poussée, elle accompagne volontiers les arthralgies, disparaissant avec elles.

Sans caractéristique particulière, elle oscille entre 37°8 et 38°5. Elle est le plus souvent accompagnée de frissons importants.

Le séro-diagnostic de Widal est négatif le 3-9-69 et le 27-10-72.

3) Les céphalées

On les retrouve également dans toutes les poussées. Ce sont des douleurs bilatérales, permanentes, couvrant tout le crâne, "en casque".

A l'examen aucun signe méningé, ni de torticolis; enfin une absence d'arthrose cervicale confirmée à la radio.

Les traitements symptomatiques restaient inefficaces. Seul le 19583 calmait Mme B...

4) Les troubles digestifs

Accompagnant les arthralgies, on retrouve constamment ces troubles digestifs qui débutaient eux-mêmes par une "crise

de foie"; et il semble d'après Mme B... qu'avant la période d'état de la crise, elle se plaignait de nausées et de constipation et que pendant la crise apparaissaient vomissements et diarrhée avec intolérance alimentaire absolue.

Comme dans ses antécédents, on retrouvait un séjour de 2 mois à Abidjan vers les années 1960, on fit un certain nombre d'examens.

le 10 Septembre 1969

un T.O.G.D. normal

bilan hépatique N sauf: Alb = 29 g/l $\frac{A}{G}$ = 0,50
Glos = 57 g/l

le 15.XI.1974 Sérologie toxoplasmose ⊖

aspergillose	⊖	larva migrans	⊖
paludisme	⊖	ascaridiose	⊖
trypanosomiase	⊖	filariose	⊖
leishmaniose	⊖	hépatidose	⊖
amibiase	⊖		

en Mars 1973

Hospitalisation chez le Pr André à St Antoine pour hépatite à Antigène Australia ⊖ .

Une cholecystographie orale est très mal supportée. Une chute tensionnelle (7 de Maxima), une hyperthermie, une diarrhée et même une PC s'ensuivent.

Il est à noter qu'en 1957 Mme B... se plaignait d'avoir eu à cette époque des urines foncées, des selles décolorées "mastic" et un subictère conjonctival, tous ces signes as-

sociés à de la température, des frissons avec claquement de dents et photophobie.

5) Les troubles occulaires

Dès 1954, la malade fait part de la présence, lors des crises, d'une conjonctivite. Lors de son hospitalisation en 1957 chez le Pr LELIEVRE, cette atteinte occulaire semble réelle puisqu'elle est sans doute à l'origine du diagnostic porté alors: celui de

Lors du premier examen à la consultation de médecine de l'Hôpital de la Croix Simon en Mai 1969 le Dr Pasquier note une conjonctivite qui serait apparue 10 jours auparavant, c'est-à-dire quelques jours à peine après les arthralgies et la fièvre.

Sous traitement anti inflammatoire, les yeux redeviennent progressivement à la normale et la conjonctivite est de plus en plus faible à la fin du mois.

1 - Lors de l'épisode d'Août 1969, on retrouve la conjonctivite et des douleurs dans les yeux et dans la tête à prédominance frontale. La crise s'atténue sous 19583.

2 - L'examen ophtalmologique pratiqué alors par le Dr Cattoir trouve de nombreuses papilles conjonctivales, un net courant veineux granuleux au niveau de la conjonctive. Les cellules conjonctivales à l'examen anatomo-pathologique n'ont montré ni iosinophiles, ni corps d'inclusion.

Les C.conjonctivales présentent un début de caryolyse Il existe une discrète réaction inflammatoire à lymphocytes et polynucléaires. Il n'a été vu ni mastocytes, ni corps d'inclusion, ni iosinophiles.

En Octobre 1972, un nouvel examen pratiqué par le Dr Rouchy constate l'existence d'une réaction conjonctivale d'origine générale.

6) Atteinte de l'Etat Général

On retrouve, lors de tous les épisodes, une discrète - mais constante - atteinte de l'Etat Général. Une anorexie, une fatigabilité anormale et perte de poids modéré de 2-3 Kg sont généralement retrouvées.

Tous ces signes s'amendent lorsque les autres symptômes disparaissent. Il semble difficile de différencier les causes des conséquences; en effet il paraît probable que cette atteinte de l'Etat Général soit la suite logique des différents troubles qui frappent notre patiente.

7) Autres signes divers

En Août 1969, on notera un prurit scapulaire et axillaire. On retrouvera du Candida albicans . Le Dr Payenneville conclura au niveau des lésions de lésions de grattage "petit état ichtyosique avec nombreuses excoriations.

A la même époque Mme B... se plaint d'hémorragies après rapports accompagnées d'un prurit.

Les prélèvements vaginaux, de l'endo et de l'exo col sont pratiqués. A l'examen anatomo-pathologique on trouve :

cyto diagnostic négatif non inflammatoire bénin, classe 1 avec persistance d'une assez forte acidophilie et absence d' atrophie.

B) DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE

1) La vitesse de sédimentation

Constamment élevée, au-dessus de 100, elle fut le premier signe biologique à donner l'éveil.

13.5.69	27.5.69	27.8.69	26.10.72	13.11.73	27.12.74	31.10.74	4.2.75
139/141	125/131	132/128	143/146	126/132	128/134	126/131	39/104

2) Numération formule sanguine

(cf. tableau page 19)

On remarque donc une anémie constante avec un chiffre de GR qui est descendu jusqu'à 2.800.000 en Novembre 1972.

Cette anémie est en gros normocytaire et légèrement ; en effet le CCHH est inférieur à 33%.

Le taux de leucocytes n'est jamais très haut, il les 5500 à 6000/mm^3 . Il n'y a pas de mononucléose.

A 2 reprises on a retrouvé un "phénomène de rouleaux" qui est dû à une agglutination des hématies.

Enfin lors des derniers examens une plasmocytose a été retrouvée. Les plaquettes sont pratiquement normales.

	13.5.69	23.5.69	27.8.69	7.9.69	23.10.72	26.10.72	13.11.72	21.11.72	7.12.72	6.7.73	27.12.73	7.8.74	31.10.74	4.2.75
GR x 10^3	3320	3720		3700	2910	2900	2900	2800	3000	4100	3400	3400		3400
Hb	76%	80%		84%	60%	58%	56%	56%	56%	60%	84%	74%		72%
VG	1	0,97		1	1,02	1	1	0,97	1	0,94		1		1,05
GB	4400	4600		5500	4800	5200	6000	6600	6400	5400	7100	3800		3800
Plaquettes				270000				310000		230000		270000		230000
Ht	32%	36%			29%	28%	27%	26%	26%			30%		32%
Neutro	69	58		71	78	86	75	70	86	62	67	63		61
Eosino	2	3		1	3		4	5	3	1A	1			1
Baso	1	0		0	1		0	0	0	1	0			1
Lympho	25	37		23	18	12	17	20	6	8	22			21
Mono	4	2		5	1	2	4	5	2	8	8			9
Particularités				anysocytose						anysocytose hématies en rouleaux				plasmocytes + pro

L'urée

13.V.69 : 0,41 g/l
4.IX.69 : 0,37 g/l
26.X.72 : 0,22 g/l
31.X.74 : 0,24 g/l

L'existence d'une hyperazotémie, et donc d'une atteinte rénale était à éliminer.

Au cours des différents épisodes de la maladie, nous avons constaté certaines perturbations fonctionnelles que l'on pourrait mettre sur le compte d'une atteinte hépatique.

Nous avons deux "complets" hépatiques" du 8 Sept.69 et du 17 Oct.72

Examens \ Dates	8 sept.69	27.X.72	3.XI.72
Cholesterol total	2,78	1,74	
Lipides	9,06	6,50	
Protides	86	81	
Albumine	29		
Globulines	57		
A/G	0,50		
Thymol	2 UV	30 UV	
Kinkel	31 UV	57 UV	
Bilirubine totale	4	4	
Transaminases	OT 2 / PT 3	OT 10 / PT 4	
Ph. Alcalines	2,2	3,6	
Fibrinémie	4,94 g/l		
Prothrombine	85%	60%	50%

Nous remarquons que tous ces tests sont pratiquement normaux. Deux exceptions cependant: le rapport A/G et les tests de floculation qui sont du reste en rapport avec les perturbations des protéines sériques.

Etudions plus en détail ce rapport Albumine/Globuline avec les différents électrophorèses pratiquées au dcours de la maladie.

Albumine	40%	33%	23%	19,3g/l	31%	32 g/l
Globulines	60%	67%	77	64,7	69	
α_1	4%	3%	5	4,2	2	2,1
α_2	12%	16%	11	9,2	5	5,1
β	8%	8%	10	8,4	5	5,1
γ	36%	40% bande étroite	51 para-protéine	42,8	57	58,7
A/G	0,66	0,49	0,3		0,45	
DATES	19.V.69	27.8.69	27.X.72		31.X.74	

- La protidémie est élevée.

- Au cours des années, nous voyons l'albuminémie diminuer et au contraire les globulines s'élever.

Dès le début le rapport A/G est inversé.

Sauf lors du dernier examen (31.X.74) les α_1, α_2 et β subissent peu de modifications. Au contraire les dont la valeur normale supérieur est de l'ordre de 18% varie entre 36 et 57% et toujours de façon croissante au fur et à mesure des examens.

Dès le 27.8.69 on peut noter 40% de γ avec une bande étroite qui traduit donc l'existence d'une paraprotéine. La courbe révèle un pic étroit pointu, plus important que celui de l'albumine. L'électrophorèse permet de définir la mobilité électrophorétique de la paraprotéine, mais ne permet pas de préjuger de sa nature antigénique et immunochimique.

L'immunoélectrophorèse associe à la migration électrique un phénomène immunologique basé sur la réaction antigène-anticorps.

En Septembre 1969, elle révèle :

Une discrète diminution des IgG globulines normales, la présence d'un arc paraprotéinique antigénique G de mobilité un peu rapide.

D'autre part les IgA globulines sont sensiblement normales. Diminution également de l'albumine.

Le 31.X.72 :

On a une nette diminution des IgG normales. Une augmentation modérée de l'haptoglobine se dessine. Mais le principal élément de l'examen c'est la présence d'un arc paraprotéinique important, antigéniquement γG de type γ_2K_2, de mobilité un peu rapide.

Il existe toujours une diminution de l'albumine. D'autre part le laboratoire admet que la paraprotéine semble plus importante que lors de l'examen précédent.

Le 31.X.74 :

Toujours une diminution de l'albumine; diminution également des IgA, IgM et IgG. Il existe des IgG Globulines monoclonales de mobilité électrophorétique analogue à celles

des β_2 globulines les plus lentes. Les autres fractions protéiques révélées par ces immunosérums sont sensiblement normales.

Il existe donc des IgG globulines monoclonales.

La recherche de cryoglobuline est -

	10 Sept.69	22 Nov. 72	23 Oct.74
Granulocytes	61,5		
Neutro			
. Myeloblastes	0,5	1	2
. Promyelocytes	2	9	7
. Myelocytes	10	5	11
. Meto-myelocytes	15	13	13
. Polynucléaires	28	35	26
Eosino			
. Myelocytes	2	0	2
. Métamyelocytes	1	0	1
. Polynucléaires	3	4	
Baso			
. Métamyelocytes	0	1	1
. Polynucléaires	0	0	
Erythrocytes			
.	0		
. Erythroblastes	22	9	
- baso	3	rares	1
- polychromatophiles	7	4	7
- eosino	12	5	12

	10 Sept.69	22 Nov.72	23 Oct.74
Autres	16,5		
. Manocytes	4,1	1	
. Lymphocytes	11	18	15
. Plasmocytes	1	2	11
. Méjacaryocytes	-	qq.	N
. Hémocytoblastes		1	1
. Prolymphocytes		1	7
. Proplasmocytes		6	qq.
. Plasmoblastes		3	

En 1969 :

La moelle était de richesse normale. Il existait des méjacaryocytes, par contre ni plasmocytose ni formes anormales.

En Nov. 72 :

Frottis de faible densité avec taux relativement élevé de cellules plasmocytaires (11%).

En 1974 :

Frottis riche en cellules, taux élevé de cellules plasmocytaires (11%).

Biopsie osseuse du 28 Oct.74 :

La moelle est relativement pauvre, mais elle a un aspect polymorphe sans envahissement tumoral avec en particulier des cellules assez granuleuses et des méjacaryocytes, quelques erythrocytes. On retrouve également quelques infiltrations discrètes de la moelle par quelques plasmocytes.

Il n'y a donc pas de destruction de la moelle par un processus prolifératif plasmocytaire. La biopsie montre par contre quelques plasmocytes infiltrant la moelle.

Le métabolisme phosphocalcique est légèrement modifié avec hypocalcémie à 84 mg et une phosphatémie à 46 mg. Les phosphatases alcalines: 2,40 UB et la calcimie 58 mg/24 h.

Etude de l'hémostase

Le taux de prothrombine qui était de 85% en 69 est passé à 60% puis à 50% au fur et à mesure des mois sans qu'aucun traitement anticoagulant n'ait été entrepris.

Le 29.X.74 :

- On avait un temps de thrombine allongé à 34" alors que le témoin = 22
- Le produit de dégradation du fibrinogène: 1600 ms/ml N $\leqslant$ 10
- Par contre le Céphaline active = N 35 contre 33 au témoin.
- La rétraction du caillot était normale
- T S = 2'3"
- La lyse des Euglobulines = nulle en 3 heures; normalement c'est en 2 heures que ce phénomène se produit.

Donc en conclusion :

La protéine myelomateuse à action inhibitrice sur la polymérisation des monomères de la fibrine, d'où allongement du temps de thrombine.

En conclusion le Pr Petit déclare :

" Ces larges fragments biopsiques sont revêtus par des tubes glandulaires de morphologie normale entourés par un chorion assez pauvre.

La musculaire muqueuse et la sous muqueuse ont une porphologie intacte, il n'existe pas d'accumulation protéique interstitielle ou de modification dégénératrice des vaisseaux."

La recherche d'amylose est donc négative.

. Une recherche d'Agglutinines froides en Oct.72, s'est révélée négative.

. Essai d'isolement de chlamydracées sur oeufs: ⊖

. L'examen hémotologique ne montre rien de spécifique au niveau des zones de prurit.

Le 21.V.69 :

Une ponction lombaire était pratiquée. Les résultats étaient les suivants :

leucocytes : 5 /mm^3
hématies < 1 /mm^3
protides : 0,24 g/l
cultures : stérile
culture sur Lowoenstein ⊖

} le LCR était normal et les céphalées n'étaient donc pas en rapport avec une atteinte méningée.

Un serodiagnostic de Widal en Nov.69 répété le 27.X.72 était négatif.

Un examen de dernière minute (5.11.75) indique dans la moelle 26 % de cellules plasmocytaires et l'analyse de la dernière immuno-électrophorèse indique une nette augmentation des Ig G et une nette diminution des Ig A et des Ig M.

Les bilans osseux et rénal restent normaux.

Nous verrons dans le dernier chapitre l'importance de ces nouveaux examens et les conclusions que nous pouvons en tirer.

Les différents examens complémentaires pratiqués depuis 1969 nous orientent donc vers une dysglobulinémie monoclonale. Cependant aucune d'entre elles (celles individualisées par différents centres) ne semblent s'accorder avec les troubles dont souffre Mme B ...

Nous avons retrouvé dans la littérature anglo-saxonne des observations qui s'apparentent à la nôtre à cause des phénomènes cycliques qui touchaient les malades "porteurs" d'une dysglobulinémie.

CHAPITRE III

-:-

OBSERVATIONS PARUES DANS LA LITTERATURE SE RATTACHANT AU MEME SYNDROME

-:-

Attaques et oedèmes cycliques par augmentation de la perméabilité capillaire

B. CLARKSON, D. THOMSON, M. HORWITH, H. LUCKEY

American Journal of Medecine, August 1950

Une jeune femme eut à plusieurs reprises une fuite plasmatique qui provoquait une hypovolémie et un choc profond.

C'était une femme de 34 ans qui paraissait être en bonne santé, mais qui périodiquement avait de façon soudaine une augmentation importante de la perméabilité capillaire provoquant une hémoconcentration et un choc important qui touchait les organes vitaux.

Elle mourut lors de l'un de ces épisodes. Ceux-ci étaient marqués par des nausées, des vomissements et un oedème généralisé. Entre ces épisodes périodiques elle ne souffrait pas.

Les seules anomalies perçues dans les phases asymptomatiques étaient une éosinophilie et la persistance de gammaglobulines anormales.

Il est à remarquer que ces épisodes de choc survenaient presque toujours en phase prémenstruelle du cycle ; et c'est avec cette idée que furent pratiquées une hystérectomie puis une ovariectomie. Les épisodes réapparurent cependant après 4 mois.

On nota également que plusieurs de ces attaques apparurent peu de temps après une infection des voies respiratoires supérieures, habituellement transmises par un membre de

la famille. En conséquence, un antigène viral comme agent déclenchant ne peut être exclu.

La température variait entre 38°5 et 40°.

L'hématocrite variait entre 56 % et 74 % pendant les périodes de crise.

La leucocytose d'apparition récente ne s'abaissait que pendant la période de rémission.

Enfin l'éosénophilie n'apparaissait dans la plupart des cas que dans l'intervalle des crises.

L'urée sanguine grimpait brusquement dans les 2-3 jours qui suivait le choc jusqu'à 0,95 g/l.

L'ECG n'était que très peu modifié et encore seulement dans les épisodes graves. Les protéines de plasma variaient de façon importante pendant les périodes cycliques. Dans les périodes intermenstruelles, les protéines totales étaient normales ou légèrement abaissées, elles s'élevaient brusquement au début du choc, retombaient à un niveau subnormal au début de la rémission et redevenaient normales par la suite. Leur concentration varia entre 25 g/l et 26 g/l.

Pendant la période d'augmentation de la perméabilité capillaire, les globulines plasmatiques baissaient toujours proportionnellement à la chute de l'albumine. L'électrophorèse des protides montra le même aspect durant les 2 phases.

Le fibrinogène sanguin étant à 2,07 g pendant les périodes normales et à 2,69 puis 3,25 g pendant les périodes de choc.

L'étude immunologique montra l'existence d'une gammaglobuline anormale. On ne nota à aucun moment d'élévation de la globuline sérique (taux maximum 25 g/l).

Cependant à plusieurs reprises, on vit un constituant de gammaglobuline anormal et rapide sur papier et gel d'amidon. On examina le sérum tous les 2 mois et à chaque fois se forma un arc caractéristique montrant que ce sérum contenait une protéine anormale qui était déficiente au point de vue antigénique.

Contrairement à ce qui avait été prévu, cet arc ne disparut pas après ovariectomie. Il fut même plus important que précédemment et avec une bande de précipitation pathognomonique d'une macroglobuline anormale.

Cette malade eut en tout 9 épisodes sévères et 11 mineurs. Lors d'un de ces épisodes sévères, elle mourut, probablement d'un arrêt cardiaque secondaire à une hypotension et à une hypoxie.

dates	température	oedème	Gain de poids Kg	Ht maxi.	Ht mini.
23.3.57	38°6	+	3	74	38
24.4.57	38°7	++	4	62	29
10.8.57	38°5	+++	4	60	32
13.11.57	39°	++++	9	55	22
2.4.58	38°2	+	3	57	24
3.6.58	40°1	++	0	67	25
1.8.58	40°	+	1	71	30

dates	volume sanguin	volume plasmatique	Ht	Poids
18.11.57	4 422	3 007	32	65,41
29.11.57	3 290	1 578	52	64,68
30.11.57	3 451	2 050	40,6	67,31
3.12.57	4 993	3 820	23,5	65,7
10.12.57			26	61,21

Changements observés pendant un épisode

Albumine	50,5
α_1	5,9
α_2	4,9
β_1	7,5
β_2	12,3
γ	16,3

L'étude de l'hématocrite, de l'albumine marquée a montré que les épisodes de rétention liquidienne, accompagnés parfois d'un véritable choc, étaient dûs à une augmentation nette de la perméabilité capillaire. Il s'en suit un passage de protéines et de liquide du compartiment vasculaire vers les tissus d'où une diminution du volume plasmatique, une hémoconcentration et une importante hypotension.

Oedème spontané périodique

I. WEINBREN The Lancet sep.14.1963

WEINBREN décrit le cas d'un homme de 45 ans qui souffrait d'un oedème spontané périodique.

Chez ce malade, le volume sanguin redevenait normal le 5e jour qui suivait la crise, cependant que la lourdeur des jambes atteignait son maximum entre le 5e et 9e jour, parallèlement aux protéines plasmatiques et inversement à l'osmolarité et à la natrémie.

Pendant les attaques, on notait que les muscles étaient tendus, et leur circonférence augmentait de 4 à 7 cm, une grande fatigabilité atteignait le malade. Une chute de la T.A. de 14/8 à 10/7, une dyspnée d'effort et les réflexes ostéo tendineux moins vifs pouvaient être constatés. Enfin on notait une prise de poids de 5 kg.

Au début de l'attaque :	. le volume plasmatique	= 2,1 l
	. Ht	= 53 %
	. osmolarité sanguine	= 318 mos.
	. poids	= 76 kg
AU 5e jour	. volume plasmatique	= 3 l
	. Ht	= 41 %
	. osmolarité sanguine	= 282 mos.
	. poids	= 77 kg
Au 8e jour	. volume plasmatique	= 3 l
	. Ht	= 40 %
	. osmolarité sanguine	= 285 mos.
	. poids	= 79 kg

Protéines plasmatiques -

Pendant et entre les crises, l'électrophorèse montrait un pic anormal dans la région des gammaglobulines.

L'électrophorèse protidienne lors d'une crise aiguë montrait une diminution dans toutes les composantes pendant la période d'une rétention maximale du liquide du 6e au 8e j.

L'électromyogramme montrait des courbes de "durée de contraction normales". Une biopsie musculaire montrait des fibres normales.

Dates	2e j	5e j	8e j	10e j	14e j
Urines vol./l.	0,5	1,5	3 l	2 l	2 l
Osmol.urines	800	600	400	600	500
Na mEq/24 l	0	0	100	300	100
K mEq/24 h	25	40	60	50	30
Urée g/24 h	18	20	20	15	15

Changements après l crise
(dans les urines)

Dates	2e j	5e j	8e j	10e j	14e j
Na + mEq/l	120	140	130	125	120
Cl mEq/l	95	105	105	100	100
K+ mEq/l	4,5	3,8	4	4	4
R.A. mEq/l	20	22	25	25	25
Urée mg·100 ml	55	50	40	40	35

Variations dans le sang après l crise

Ces différents tableaux montrent que le volume sanguin redevient normal le 5e jour qui suit la crise, cependant que l'oedème des jambes atteignait son maximum entre le 5e et 9e jour après la crise, ainsi que le maximum des protéines plasmatiques, alors que la natrémie et l'osmolarité plasmatique étaient au-dessus de leurs valeurs habituelles.

Ces altérations peuvent laisser penser que la réduction du volume plasmatique provoque une augmentation de l'aldostérone, 72 heures après la restauration du volume sanguin. Les dosages d'aldostérone dans les urines le confirme.

-:-

Maladie périodique associée à une obstruction du muscle

Raph.F. JACOX ; C. WATERHOUSE, R. TOBIN

The American Journal of Medicine, vol.55, July 73

Cette observation présente le cas d'un homme de 40 ans qui avait des attaques périodiques d'une maladie caractérisée par un endolorissement et une lourdeur généralisée à tous les muscles. Entre ces épisodes, ce patient allait très bien et sa fonction motrice était normale.

Au début de chaque crise, on notait une congestion nasale, une diarrhée explosive avec des selles aqueuses accompagnées de crampes abdominales. Ces crises duraient deux jours avec lourdeur et endolorissement des muscles. Durant ces attaques, le malade avait très soif, une oligurie s'installait ainsi qu'une dyspnée d'effort ; le malade prenait du poids. On notait des céphalées frontales avec photophobie. Chaque épisode durait de 6 à 14 jours.

Durant chaque épisode l'hématocrite montait. A la dernière attaque elle atteignit 68 %. A deux occasions l'acide urique monta jusqu'à 100 mg. La recherche d'un foyer infectieux se révéla négatif. On rechercha en vain des anticorps anti-brucellose, anti-leptospiroses. Les 17 Céto et 17 OH étaient normaux. Le bilan biologique hépatique normal. Une biopsie musculaire et des électromyogrammes ne révélèrent rien, de même que l'étude des enzymes musculaires.

En février 62, une électrophorèse était normale.

En décembre 64 on nota un pic de gammaglobuline monoclonal. Il s'agissait d'une Ig G. Trois ans après le pic monoclonal avait grandi en taille. On ne retrouva aucune euglobulinémie.

Une ponction de moelle en 1964 montra une hyperplasie myéloïde avec une éosinophilie à 4,8 % ; plusieurs cellules immatures furent retrouvées. En 1967, une ponction de moelle était monocellulaire.

En janvier 69, une attaque lui fut fatale. L'autopsie ne révéla rien de positif.

		Poids	Na mEq/l	K mEq/l	Cl^- mEq/l	Carbox. mEq/l	Ht %
1963	7.6		121		90	25	60
	8.7			50			
	9.8						
	10.9	89,1	120	5,5	82	26	46,5
	11.10	90	123	6,5			42,5
	12.11	90	123	5,8		28	
	13.12	87,5	128	5,8		30	39
1964	14.1	85,9	126	5	89	30	
	15.2	84,6	132	5,1	92	27	
	16.3	83,8	139	5,1	97	28	41

Variations dans le sang

		P. g/j	Cl mEq/	Na mEq/	K mEq/	Urée g/	Créatinine g/j	Créatine g/j	Urines ml/j
1963	7.6								
	8.7								
	9.8						1,708		1 415
	10.9	0,267	5,1	1,2	16	17,65	1,28		1 000
	11.10	1660	4,0	2,6	75,3	21	1,46	2,15	2 000
	12.11	1608	50,2	1,4	121	19,56	1,44		2 400
	13.12	1725	28,7	4,0	170	20,35	1,48		2 510
1964	14.1	1491	4,8	2,4	141	20,09	1,32	0,816	2 200
	15.2	1200	3,8	8,6	107	15,65	-		1 600
	16.3	1163	5,2	31.0	72	13,52	1,33	0,10	1 300

Variations dans les urines

Choc cyclique par exagération de la perméabilité capillaire

A. LARCAN ; M. CALAMAI ; M.C. HEULLY et J. HELMER

Presse Médicale 6 décembre 1969, 77, v.52

Le 4 février 1967, Mme G ... 45 ans est admise dans le service de Mr LARCAN pour collapsus.

On ne note rien de particulier dans ses antécédents en dehors d'une coxarthrose. Cependant, trois semaines après ses dernières règles, était apparu un gonflement abdominal accompagné d'une grande asthénie.

Deux jours avant son hospitalisation, survient un épisede infectieux d'allure grippale avec céphalées et rachialgies ; puis une hypotension majeure s'installant, elle fut hospitalisée.

A son entrée l'examen clinique était sans particularité. Par contre, les examens biologiques étaient perturbés (cf. tableau).

	Alb.	α_1	α_2	β	γ
6.2.67	46	10	10	10	24
23.3.67	48	7	8	-	37

Le 23 mars 67, l'électrophorèse montre surtout la présence d'une tache supplémentaire de migration électrophorétique intermédiaire

L'immunoélectrophorèse précisait une déformation et un épaississement de la portion moyenne de l'arc des globulines. Il existait donc une dysglobulinémie.

Le 1er avril - La malade se porte bien. Le taux des protides totaux est à 68 g/l ; l'électrophorèse montre toujours la présence d'une fraction intermédiaire β γ . L'immunoélectrophorèse met en évidence une incurvation et un épaississement de la portion moyenne de l'arc des γ globulines et l'absence de l'arc correspondant à la β_2- globuline. Enfin la paraprotéine appartient à la partie moyenne de l'Ig G à chaînes légères de type K. Un an après, un épisode identique au premier se reproduit.

Bilans ioniques sanguins

	Ht	Urée	Protides	Cl	Na	K	pH	RA
4.2.67	58	0,77	51	108	137	4,4	7,43	32,5
5.2.67	75	0,77	46	105	127	4,4	7,43	22
6.2.67	58	0,62	48	100	134	5,2	7,47	38
21.2.68	69	0,68	62	101	134	4,2		
4.3.68	36	0,35	72	107	140	4,5	7,34	43

Etudes concernant la coagulation

	TS	TC	Plaquettes	TP	Howell	Consommation Prothr.	TTH	Fibrinogène
6.2.67	3'30	5'	95 000	93%	2'/2'	10"	>30'	1,27
23.3.67	1'30	12'30	167 000	98%	3'30/ 2½	3'	15'	3,71

Etude de la masse sanguine

	Vol.sanguin	Vol.globulaire	Ht
6.2.67	3 100	1 770	57
29.3.75	4 000	1 850	47
22.2.68	4 200	2 200	52,5
4.3.68	4 100	1 480	36

En février 68 :

L'immunoélectrophorèse du sérum montre la même image, à savoir : déformation et épaississement de la portion moyenne de l'arc des γ-G-globulines. L'arc de la γ-A n'est pas visible.

L'analyse de l'immunoélectrophorèse confirme la présence d'une paraprotéine à Ig G de mobilité moyenne de type X avec une diminution des autres Ig G, Ig M et Ig A.

-:-

Choc hypovolémique et oedème dus à l'augmentation de la perméabilité capillaire

M. HORWITH, J. HAGSTROM, R. RIGGENS, H. LUCKEY

L'observation rapporte le cas d'un homme de 52 ans qui fit un oedème et un choc hypovolémique mortel.

Jusqu'en juillet 58 le malade se portait bien.

Le premier épisode fut caractérisé par des sueurs profuses et une grande asthénie. Tout se calma en quelques heures. En novembre 1958, il eut un nouvel épisode de faiblesse, des sueurs importantes, de rougeur, de soif intense, de nausées, de vomissements, faisant suite à une infection des voies aériennes supérieures. Le pouls et la TA étaient imprenables. La peau était sèche et il n'y avait pas d'oedème.

La biologie montrait :

HT	= 69 %
Na	= 128 mEq/l
Cl	= 86 mEq/l
K	= 6,4 mEq/l

Trois mois après cette crise, il fut hospitalisé pour hépatite virale qui céda sans traitement particulier.

En mars 1960 se déclara une 3e crise semblable à celle de juillet 58.

En novembre 1961, encore après une infection des voies aériennes supérieures, on note une nouvelle crise qui nécessita l'hospitalisation.

L'hématocrite était à 65 %.

Na = 138 mEq/l

Cl^- = 110 mEq/l

K = 4,4 mEq/l

La détermination du volume sanguin confirma la diminution du volume plasmatique. En mars 196?, se déclare une infection des voies aériennes supérieures avec fièvre, toux, malaise général, réapparition de la soif, d'une polyurie, d'une asthénie, d'une bouffissure du visage.

La peau était chaude, sèche, mais sans oedème.

Pendant cet épisode l'albumine passa de 52 à 63 g °/₀ et les globulines de 22 à 15 g %.

Il est à noter que l'électrophorèse des protides a toujours été normale.

-:-

Oedème cyclique chez un homme

PRESTON Guy's hosp. Rep. III.69-79, n°1962

PRESTON rapporte en 1962 qu'un jeune homme de 29 ans avait périodiquement des attaques d'oedème.

Ces crises étaient accompagnées d'un malaise général et de fièvre. La peau du visage, du cou et des cuisses était tendue ; enfin on notait une prise de poids.

A l'examen clinique, outre les signes d'oedème, on remarquait une splénomégalie. Cette dernière persistait en dehors des crises.

Biologiquement

L'aldestérone n'était pas élevée jusqu'au 3e jour de la crise, et les courbes des spirolactones coupait nettement la courbe de prise de poids.

Il semble que le plasma fuyait très tôt dans les crises et que le liquide retenu lors des phases d'hyperaldostéronomie était retenu dans et entre les muscles. L'état musculaire, la faiblesse de ceux-ci, les résultats de la biopsie musculaire et des électromyogrammes sont compatibles avec cette hypothèse.

Les crises se déclaraient à peu près tous les 4 mois de 1955 à 1957 puis tous les mois.

Quant les attaques, le malade était ballonné et avait des nausées, en outre il souffrait de céphalées.

Ce qui frappa, ce fut le taux d'éosinophilie : 50 à

70 % avec une leucocytose de 9 à 15 000 G.B.

Enfin l'électrophorèse mis en évidence une hypergammaglobulinémie :

Alb.	47,3 %
α_1	3,5 %
α_2	9 %
β	8,4 %
γ	31,8 %

Par ailleurs, les 17 Ceto, 17 OH, azotémie étaient normaux. Entre les crises, la splénomégalie, l'éosinophilie et l'hypergammaglobulinémie persistaient.

On rechercha une étiologie parasitaire ou allergique. Seule une infection à oxyures fut trouvée. Mais les symptômes locaux mis à part, ce trouble ne pouvait être regardé comme ayant provoqué le syndrome, d'autant plus qu'après traitement, les troubles persistèrent.

-:-

CHAPITRE IV

-:-

TRAITS COMMUNS AUX DIFFERENTES OBSERVATIONS

-:-

Nous venons de voir, sous des titres différents, des observations qui comportent quelques analogies avec l'observation que nous avons décrite. Le phénomène le plus frappant de tous les cas était une évolution cyclique, "par crises", chez des malades atteints de dysglobulinémie. Sur les 7 cas, nous avons 3 femmes et 4 hommes, et sauf, pour les patients de CLARCKSON et PRESTON, qui avaient 34 et 29 ans, l'âge des autres personnes variait de 40 à 52 ans. Cependant, chez tous ces malades, on observe l'évolution de la maladie différente, non pas tant par les épisodes, que par la survenue du décès dans des laps de temps plus ou moins longs (cf.tableau ci-dessous).

CLARCKSON	WEINBREN	JACOX	LARCAN	HORWITH	Mme B..	PRESTON
2 ans ½ puis décès	?	7 ans puis décès	2 ans (en 1967)	4 ans ½ puis décès	15 ans vit toujours	6 ans puis décès

Nous voyons donc une grande différence entre les malades de CLARCKSON et JACOX par exemple. D'autre part, une évolution de 7 ans chez la patiente de JACOX et d'une dizaine d'années (toujours sous traitement) chez notre malade, est peu compatible avec une maladie de Kahler.

Le nombre d'épisodes est assez variable suivant l'évolution de la maladie et il est intéressant, non seulement de les

dénombrer mais également de les différencier en épisodes majeurs et mineurs.

	CLARCKSON	WEINBREN	JACOX	LARCAN	HORWITH	Mme B..	PRESTON
épisodes majeurs	9	4	10	2	3	6	?
mineurs	11	2	6	2	2	10	?

Nous voyons que le nombre d'épisodes majeurs est à peu près équivalent à celui des mineurs, et que, sauf chez la malade de CLARCKSON, les épisodes (sans préjuger de leur intensité) se reproduisaient à un rythme de 2 par an, en moyenne. Quant à la durée de chaque crise, elle semble variable.

- 3-4 jours chez les patients de CLARCKSON, LARCAN
  8-14 j. " " WEINBREN, JACOX, HORWITH
  15 j. à 3 semaines " " Mme B ...

Certes, les signes cliniques des observations rapportées, sont différents de ceux de notre malade, cependant, certaines analogies sont frappantes et méritent d'être soulignées.

. Tout d'abord, l'infection des voies aériennes supérieures

Dans l'observation de LARCAN, il est précisé "qu'un épisode infectieux d'allure grippale avec céphalées et rachialgies" avait inauguré le tableau du 1er épisode, et qu'un état grippal avait atteint la patiente avant le 2^{d}.
Dans l'observation d'HORWITH, le syndrome grippal inaugural est également précisé : "toux, rhinorrhée, fièvre, malaise général". On retrouve également la même symptomatologie dans les observations de CLARCKSON et JACOX. Quant à notre malade, rares sont les épisodes où un syndrome grippal est absent.

. Une température relativement élevée est constante : non caractéristique, elle existe cependant dans tous les cas et persiste après le syndrome grippal ou même apparaît après sa disparition.

. Les troubles digestifs

LARCAN parle de "symptômes abdominaux et digestifs, à type de ballonnement, non douloureux, de constipation". La patiente de CLARCKSON a des nausées et des vomissements, ainsi qu'une diarrhée explosive accompagnée de crampes abdominales. De même : nausées et vomissements pour les malades d'HORWITH et PRESTON.

Quant à notre malade, elle se plaignait, au début de la crise, de nausées et de constipation, puis de vomissements et diarrhée à la phase d'état.

Dans tous les cas on retrouve une anorexie importante.

. Un oedème généralisé est retrouvé dans toutes les observations citées (sauf chez notre malade) : c'est certainement le signe le plus important dans les observations relevées dans la littérature. Il est en général associé à la chute de la tension artérielle et fait toute la gravité (pouvant entraîner un choc).

. Des céphalées importantes sont à noter dans 3 cas, dont celui de notre malade, et dans 2 de ces cas, existent des troubles oculaires à type de photophobie et conjonctivite.

. Les arthralgies : elles sont le signe primordial de la symptomatologie de notre patiente, sans topographie particulière, de type inflammatoire ; elles sont toujours annonciatrices d'une crise. CLARCKSON rapporte que sa malade eut brus-

quement une douleur à l'épaule droite avec irradiations à tout le membre supérieur, jusqu'aux doigts, sans qu'il y ait le moindre signe inflammatoire ou neurologique.

La malade de JACOX avait à chaque crise, une douleur aiguë et un gonflement de chaque articulation (son médecin la traitait pour goutte car l'uricémie était élevée, mais malgré la colchicine les troubles subsistaient).

Enfin, chez le malade d'HORWITH et chez notre malade, une hépatite virale se déclara et dont l'évolution suivit un cours normal sans aucune complication.

	CLARCKSON	WEINBREN	JACOX	LARCAN	HORWITH	Mme B..	PRESTON
Sexe et âge	F.34 ans	H.45 ans	H.40ans	F.45ans	H.52 ans	F.55ans	H.29 ans
Evolution de la maladie	2 ans ½	?	7 ans	2 ans	4 ans ½	depuis 20 ans	6 ans
Nombre épisodes majeurs	9	4	10	2	3	6	?
mineurs	11	2	6	2	2	10	?
Durée d'l crise	3-4 j.	8-14j.	8-14j	3-14j.	8-14j.	15-20j.	8-14j.

Clinique d'un épisode de choc

Infection des voies aériennes supérieures	+	-	+	+	+	+	-
température	+	-	+	+	+	+	+
troubles digestifs	+	?	+	+	+	++	+
oedème généralisé	+	+	+	+	+	-	+
céphalées	-	-	+	+	-	+	+
arthralgies	+	-	+	-	-	+	-
hépatite virale	-	-	-	-	+	+	-

Quant aux similitudes biologiques, elles sont dominées par :

- la dysglobulinémie : dans certains cas la para-protéine n'apparait qu'au bout de 3-4 ans, comme dans l'observation présentée par JACOX et on peut en rapprocher celle de HORWITH.

Dans 3 cas (LARCAN, JACOX, Mme B ..) il s'agit d'une immunoglobuline de type G (Ig G). PRESTON, CLARCKSON et WEINBREN ne précisent pas de quelle fraction il s'agit.

- les globules blancs : sauf chez notre malade, on dénote une leucocytose qui varie entre 14 000 et 30 000 globules blancs/mm3. Mais cette leucocytose est précoce, contemporaine du choc.

- l'azotémie : est également élevée de 0,50 à 0,95 g/l dans les cas décrits (en dehors de notre observation).

- l'hématocrite varie de 59 à 74 % dans les cas d'oedème généralisé.

Il semble donc que l'élévation de l'azotémie et de l'hématrocite soit la conséquence du choc, ce qui explique l'absence de modification de ces 2 constantes biologiques dans le cas de notre malade qui ne présente pas d'oedème généralisé ni d'hypotension artérielle.

- enfin une éosinophilie supérieure à 5 % chez les malades de JACOX, CLARCKSON (7 %), PRESTON (40 %) et chez notre malade (5 %).

-:-

CHAPITRE V

-:-

PATHOGENIE DU SYNDROME

-:-

a) Pathogénie des syndromes "cycliques"

Les auteurs anglo-saxons et LARCAN proposent différentes hypothèses pour expliquer le syndrome dont souffrent leurs patients.

CLARCKSON base son raisonnement sur le fait que sa malade avait des épisodes d'oedème en phase prémenstruelle de son cycle. Il avait pensé que les épisodes de choc pourraient être dûs à une réaction allergique à une hormone ovarienne endogène, mais il admet qu'il est difficile de concilier des concepts immunologiques avec des faits connus en rapport avec la production d'hormone ovarienne, pour soutenir l'hypothèse de l'allergie aux stéroïdes ovariens endogènes. Finalement, il admet que sa malade avait une maladie sous-jacente favorisante et que la réaction d'hypersensibilité pouvait être due à un phénomène auto-immun ou à un antigène exogène inconnu tel qu'un virus ou un aliment.

L'éosinophilie et la tendance à la perturbation des gammaglobulines sont en faveur d'une réaction immune.

WEINBREN pense que la dyspnée de sa malade pourrait être due à une rétention liquidienne du parenchyme pulmonaire avec altérations du tronc élastiques et la capacité de diffusion. Pour lui, l'image est hautement suggestive de l'hyper-

sensibilité entraînant des dommages de l'endothélium vasculaire qui permet la fuite du sérum ; mais aucune preuve de ce qui est avancé n'est fournie.

HORWITH évoque des troubles de la perméabilité capillaire en rappelant que diverses substances étaient capables de l'affecter, en particulier la bradykinine et l'histamine.

De même, LARCAN s'oriente vers une substance qui pourrait modifier la perméabilité capillaire. Pour lui, la responsabilité d'une globuline anormale "capillaro-toxique" apparaît comme probable, mais on ne connaît ni son lieu de production, ni ses modifications sous l'influence d'action hormonale.

JACOX pense que le pic d'IgG est vraisemblablement secondaire à une maladie sous-jacente. Dans les causes déclenchantes, il retient les infections bénignes mais il n'explique pas les relations de cause à effet.

CATTAN décrit des phénomènes cycliques au cours d'une maladie périodique avec une symptomatologie également stéréotypé faite de douleurs abdominales, de fièvre, de céphalées etc... Cependant compte tenu de l'âge et de l'ethnie de notre malade, nous pensons que cette étiologie est peu compatible avec les troubles de Mme B ...

b) Classification de la dysglobulinémie

Ces observations semblent bien différentes des formes classiques de la maladie de Kahler. En effet, on ne peut porter formellement le diagnostic de maladie de Kahler que devant l'association à une IgG ou à une IgA d'au moins un de ces symptômes :

- lésions ostéolytiques sans autre étiologie
- plasmocytose extra-osseuse
- plasmocytose médullaire comportant un % notable de cellules jeunes et dystrophiques ou plasmocytose médullaire supérieure à 25 ou 30 % sur plusieurs myélogrammes successifs.

Dans les autres cas, d'autres arguments plaident - sans pour autant enlever la décision - en faveur d'une maladie de Kahler :

- douleurs osseuses
- anémie inexpliquée
- taux élevé de paraprotéine
- franche diminution du taux des immunoglobulines normales

L'évolution sera un facteur important quant à l'étiologie à poser devant ces troubles.

Il est à noter que dans les observations parues dans la littérature, les autopsies et l'anatomopathologie ne révèlent aucun signe de maladie de Kahler.

Les symptômes que présente notre malade sont-ils évocateurs d'une maladie de Kahler ?

Mme B .... ne souffre que de douleurs à type d'arthralgies mais ne se plaint d'aucune douleur osseuse. Du reste, les radiographies sont strictement normales et aucune lésion ostéolytique n'est notée.

Depuis novembre 75, on note une nette diminution des IgA et des IgM ; d'autre part on trouve pour la première fois une plasmocytose médullaire à 26 %. Il n'y a toujours pas de plasmocytose extra cellulaire. Depuis peu donc il semble que se dessine une évolution vers une maladie de Kahler.

Le fait que la maladie de Mme B ... évolue depuis une vingtaine d'années est peut être à rapprocher des dysglobulinémies des personnes âgées qui n'ont aucune symptomatologie et chez qui une maladie de Kahler se serait peut être développée s'ils avaient vécu dix ou vingt ans de plus.

KAYE et HENRY ont signalé des évolutions de longue durée. En autre, PRESTON rapporte le cas de quelques personnes chez qui l'anomalie globulinique a précédé de plusieurs années, l'éclosion d'un myélome multiple ; il est vrai que la présence de cette globuline anormale était asymptomatique, ce qui n'est pas le cas chez Mme B ... Le délai séparant la 1ère constatation biologique et l'apparition du myélome peut atteindre 16-18 ans. Cependant, il semble d'après les différents auteurs, que l'augmentation du taux de la paraprotéine représente l'éventualité la plus fréquente lorsque doit apparaître un myélome. Cette augmentation peut être progressive ou bien brusque après une période de latence.

On sait qu'une paraprotéine en tout point identique à une globuline myélomateuse, n'est pas pathognomonique de la maladie de Kahler.

SELIGMANN et coll. individualisent 4 groupes d'affections dans lesquelles on retrouve une paraprotéine :

- les hémopathies malignes
- les cancers épithéliaux
- les syndromes comportant un déficit immunitaire
- les suppurations chroniques

Enfin, nous savons qu'une paraprotéine est parfois décelée dans les collagénoses ou dans une polyarthrite rhumatoïde. Or, chez notre malade, la recherche de cellules L.E,

le Latex, le Waler-Rose, le facteur rhumatoïde, les anticorps anti-nucléaires, furent négatifs (il en est de même dans les observations parues dans la littérature).

L'histoire de notre malade évoque à l'origine des crises "cycliques" un épisode infectieux, qu'il s'agisse d'une infection exogène ou du réveil d'un foyer infectieux endogène (il en est de même dans les observations rapportées dans la littérature).

LAGRUE et coll. ont signalé le cas d'un malade qui présentait une protéinurie et une gammapathie à la suite d'une amygdalite chronique. Après amygdalectomie, la protéinurie baissa rapidement et la présence d'une chaîne légère monoclonale de type lambda ne fut plus retrouvée. Ce qui prouve d'une part, qu'il existe des cas de disparition de la paraprotéine et d'autre part, que l'infection a été la cause ou une des causes de la présence de la chaîne légère monoclonale. DANON, CLAUVEL et SELIGMANN signalent également la franche diminution du pic électrophorétique chez une femme de 80 ans atteinte d'une pyonéphrose. Avant la diminution de la paraprotéine il s'était écoulé 4 mois ; il s'agissait d'une IgG. Ces mêmes auteurs ayant fait une étude sur 104 sujets chez qui aucun signe de la maladie de Kahler existait, (en dehors de la gammapathie) observent que 82 fois il s'agissait d'une IgG et de 19 fois une IgA. De même, ils trouvèrent 2 fois plus de chaînes de type K que de type L.

Enfin, dans 11 cas, une infection chronique accompagnait (ou était à l'origine) de la gammapathie. Notons que dans les observations rapportées , comme chez notre malade, il s'agissait d'une IgG, Lorsque le type de la chaîne légère fut recherché, il se révéla être du type K.

Une autre étude faite par WILLIAMS, BAILLY et HOWE, sur 67 patients, montre que dans 8 cas il s'agit d'une infection chronique qui accompagne la gammapathie de type IgG-K.

SELIGMANN pense qu'il est probable que ces paraprotéines proviennent d'un seul clone (ou d'un nombre limité de clones) de cellules productrices d'immunoglobulines. Cette prolifération ne serait pas obligatoirement maligne (ceci pourrait expliquer la longue évolution chez notre malade).

La stabilité du taux de la paraprotéine durant de nombreuses années, sa diminution ou sa disparition sont en faveur d'une prolifération contrôlée et dont un exemple est fourni par les phénomènes consécutifs à une stimulation antigénique répétée.

On a décrit une activité anticorps associée à plusieurs maladies de Waldenström et à quelques protéines myélomateuses. En décrivant un cas, SELIGMANN et coll. concluent : "l'activité ASLO était associée à la globuline elle-même ; si cette globuline peut être considérée comme un anticorps, son activité ASLO pourrait être liée au fragment $F_{(ab)}$ et $F_{(ab')}$ et non au fragment $F_{(c)}$".

Les protéines myélomateuses contiennent des facteurs antigéniques localisés dans le fragment F_{ab}, et qui semblent caractéristiques de chaque globuline myélomateuse.

J.L. BEAUMONT décrit le cas d'une activité antilipoprotéine de la protéine "M" dans certains IgA myélome. On a trouvé différentes activités de la protéine M :

- anti-gamma G
- anti-staph-protéine
- anti-lipoprotéine
- anti streptolysine
- anti-héparine
- facteur rhumatoïde

Le mécanisme pourrait s'expliquer par une stimulation répétée de clones spécifiques par un antigène.

Des infections streptococciques répétées pourraient être responsables de l'augmentation des "streptolysin-O-clone". Le polymorphisme clinique des dysglobulinémies que nous venons d'étudier pourraient s'expliquer par la diversité des activités spécifiques possibles de la protéine M.

Chez les différents malades dont nous avons vu les observations, et en particulier chez Mme B .., on remarquait que chaque crise commençait par un épisode d'allure infectieuse qui pourrait être interprété comme une stimulation antigénique avec réponse hyperallergique.

Charles WHITE et coll. ont prouvé qu'une immunisation répétée chez des animaux avec un antigène à des doses importantes pouvait entraîner des effets "contraires" tels une amylose, un myélome multiple. En 1956, ils ont étudié le cas de 99 hommes dont le travail les exposait à des micro-organismes virulents et donc qui recevaient une immunisation multiple.

En 1962, la durée moyenne de l'immunisation de ces hommes était de 15 ans. Aucun signe clinique ne fut retrouvé. Par contre, on nota des perturbations biologiques :

- une relative lymphocytose
- une altération des fonctions rénales et hépatiques
- une faible augmentation des gamma-globulines
- enfin dans 46 cas sur 76, une fusion alpha 2 béta.
- V.S. augmentée
- temps de thromboplastino formation allongé chez 19 sujets.

En 1971, une femme de couleur de 34 ans qui avait reçu

une immunisation pendant 9 ans, développa un myélome multiple et mourut 3 mois après que le diagnostic fut fait.

Dans un autre laboratoire, chez des employés immunisés seulement avec du vaccin anticholérique, on trouva 2 dysglobulinémies monoclonales.

PENNY et HUGHES d'une part et WOODROFFE d'autre part, nous rapportent le cas de 2 hommes qui, ayant suivi pendant longtemps un traitement de désensibilisation pour allergie, développèrent lmyélome multiple.

ROSENBLATT et HALL nous rapportent un cas identique mais où le malade eut une maladie de Waldenström.

Bien que nous ne puissions conclure avec certitude, l'ensemble des recherches faites sur l'animal, après immunisation intensive, peut nous permettre de penser qu'il existe un processus analogue chez l'homme.

L'hypothèse que nous formulons est que la stimulation antigénique répétée par des infections a entraîné une réponse immunitaire "dépassée" avec prolifération anormale d'une lignée monoclonale de lymphocytes B.

CONCLUSIONS

-:-

Nous rapportons l'observation d'une malade âgée de 57 ans qui présente depuis une vingtaine d'années des épisodes aigus, assez stéréotypés, faits de fièvre brutale, troubles digestifs, céphalées, photophobie avec injection conjonctivale, arthralgies disséminées. Ces épisodes d'une durée de plusieurs jours à plusieurs semaines sont entrecoupés d'intervalles libres pendant lesquels la malade ne présente plus aucune symptomatologie.

Les examens complémentaires ont montré la présence d'une vitesse de sédimentation très accélérée supérieure à 100 à la première heure et l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse ont montré la présence d'une paro-protéine IgG.

Nous avons retrouvé dans la littérature d'autres observations de malades présentant à la fois des épisodes cycliques et une dysglobulinémie de type IgG. Dans les cas relevés dans la littérature on trouve en plus des symptômes proches de ceux que nous avons retrouvés chez notre malade : l'existence habituelle au cours des épisodes cycliques d'un état de choc hypovolémique avec oedème généralisé et hémoconcentration.

L'interprétation de ces observations reste ambiguë. Il faut noter d'abord que dans la plupart des cas relevés dans la littérature, on ne retrouve aucun argument en faveur d'une maladie de Kahler. D'autre part, beaucoup des auteurs évoquent

à l'origine des "épisodes cycliques" une surinfection sans qu'un agent étiologique n'ait été isolé avec certitude. Cependant chez notre malade, les derniers examens semblent indiquer une évolution probable vers une maladie de Kahler.

Les liens entre la dysglobulinémie elle-même et les épisodes cycliques restent mystérieux : la dysglobulinémie favorise-t-elle les manifestations cliniques à l'occasion d'une surinfection ?

On peut également évoquer l'hypothèse suivante : des stimulations antigéniques répétées (dues probablement à un agent infectieux) seraient responsables des manifestations cliniques cycliques et les réponses immunitaires aux stimulations répétées pourraient dépasser leur but et déclencher la prolifération non contrôlée d'une lignée plasmocytaire.

-:-

Vu :

Le Président de Thèse :

Signé : G. DUHAMEL

Vu :

Le Doyen de la Faculté

Lariboisière-Saint Louis :

Signé : E. FOURNIER

Vu et permis d'imprimer :

Le Président
de l'Université Paris VII :

Signé : Michel ALLIOT

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - CLARKSON B., THOMPSON D., HORWITH M., LICKEY H.E
Clinical edema and shock due to increased capillary permeability.
Americ. J.Med. 29, 193, 1960.

2 - HORWITH M., HAGSTROM JWC., RIGGENS RCK, LUCKEY EH
Hypervolemic shock and edema due to increased capillary permeability.
JAMA, 200 - 101, 1967.

3 - WEINBREN I - Spontaneous periodic edema - Lancet 2.

4 - PRESTON G.M., REES JR., S. PATHIS G.S. - A man with cyclical edema.
Guy's hosp. Rep. 111 : 69-79 (n°1), 1962.

5 - RALPH F., JACOX, CHRISTINE WATERHOUSE - Richard TOBIN
Americ. Journal of Med. July 1973.

6 - LARCAN, M. CAMAI, M.C. HEUILLY, J. HELMER - Choc cyclique par exagération de la perméabilité capillaire.

7 - DANON F., J.C. CLAUVEL, M. SELIGMANN - Les paraprotéines de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler. Revue franç. Etudes cliniques et biol. 1967, XII, 601-701.

8 - POTTER M., - N.E.J.M., 1971, vol. 284-15.

9 - BEAUMONT J.L. - L'activité spécifique des protéines M.
Revue franç. Etudes cliniques et Biol. 1967,
XII - 319-321.

10 - METZGER H. - Myeloma proteins and antibodies.
A.J.M. vol.47, déc. 69.

11 - WILLIMAS R.C., BAILLY R.C., HOWE R.B. - Studies of
"benign" serum M components.
A.J. of medical Science, May 1969 - 257.

12 - LAGRUE, INTRATOR, HIRBEC, GOUYGON,
Protéinurie et gammapathies monoclonales transitoires.
Nouvelle Presse médicale, 11 mai 72.

13 - SELIGMANN M., DANON F., BASCK A., BERNARD J.
IgG myeloma eroglobulin with antistreptolysin activity.
Nature 220 : 711, 1968.

14 - SELIGMANN M. - Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Kahler.
Presse Médicale 75-32 - 1er juillet 1967.

15 - WHITE C., ADLER W., Mc GANN V. - Repeated Immunization : Passible adverse effects.
Annals of Int. Med. 81 : 594-600, 1974.

16 - AZAR A.H. - Significance of adjuvant induced plasmocytomas of mice in relation to the pathogenesis of human multiple myeloma.
Ann. Allergy, 26 : 293-298, 1958.

17 - POTTER D., DIXON F.J., LARSEN A.E., - The development of a myeloma like condition in mink with Aleutian disease.
Blood 25 : 736-742, 1965.

18 - PFELER R.N., KADULL P.J., CLUFF L.E. - Intensive immunization of man. Evaluation of passible adverse consequences.
Ann. Intern. Med. 63: 44-57, 1965.

19 - PENNY R., HUGHES S. - Repeated stimulation of the reticulo-endothelial system and the development of plasma-cell dyscrasias.
Lancet 1, 77-78, 1970.

20 - WOODROFFE A.J. - Multiple myeloma associated with long history of hyposensibilisation with allergen vaccines - Lancet 1 : 99 - 1972.

21 - ROSENBLATT J., HALL C.A. - Plasma-all dyscrasia following prolonged stimulation of reticulo endothelial system.
Lancet, 1 : 301-302, 1970.

22 - CATTAN - Maladie périodique -
Presse médicale, 1970, T. 78.

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-